ITEM 49 : PUBERTÉ NORMALE ET PATHOLOGIQUE

- **Puberté normale** = période de transition entre l'enfance et l'âge adulte, marquée par l'acquisition des caractères sexuels secondaires, la maturation de la fonction sécrétoire gonadique et l'acquisition des fonctions de reproductions

Développement pubertaire normal

= Ensemble de phénomènes physiques, psychiques, mentaux et affectifs
- Sur le plan physique : acquisition des **caractères sexuels secondaires**, accélération de la **croissance staturale**, **maturation de la fonction sécrétoire gonadique**, **acquisition des fonctions de reproduction**
- Sur le plan psychique : **autonomie** et **différenciation** par rapport aux parents
- Sur le plan mental : développement de la **pensée opératoire formelle**, permettant les nouvelles acquisitions scolaires
- Sur le plan affectif : début des **comportements sociaux** et **sexuels**

➞ Contrôlé par des facteurs neuroendocriniens, génétiques, ethniques, nutritionnels, socio-économiques et médicaux

Mécanismes hormonaux

= Réactivation de l'axe hypothalamo-anté-hypophyso-gonadique
- **Hypothalamus** : **sécrétion pulsatile de GnRH**, stimulant l'antéhypophyse (modulée par les facteurs génétiques, ethniques, l'état nutritionnel/la leptine, les pathologies intercurrentes)
- **Antéhypophyse** : **sécrétion de gonadotrophine FSH et LH**, induisant le développement des gonades et la sécrétion des stéroïdes sexuels (**testostérone** par le testicule chez le garçon, **œstradiol** puis **progestérone** par l'ovaire chez la fille) ➞ développement des caractères sexuels secondaires
- Action simultanée des hormones sexuelles sur l'axe somatotrope (GH) : pic de croissance staturale, puis arrêt à la fusion des cartilages de croissance (indépendamment de la GH)
- **Sécrétion d'androgènes par les surrénales** (adrénarche) : **développement pilositaire**

Acquisition des caractères sexuels secondaires

Chez la fille

- **Développement des bourgeons mammaires** (1er signe, S2) : 8-13 ans, 10,5 ans en moyenne
- Puis développement de la **pilosité pubienne (pubarche)** puis de la **pilosité axillaire**
- **Modification des OGE** : horizontalisation de la vulve, ↗ du volume des lèvres et du clitoris
- **Ménarche =** 1ère règles : **2 ans** (18-24 mois) après le stade S2 (soit 12,5 ans en moyenne, délai +long si développement mammaire précoce), cycles irréguliers physiologiques pendant 2 ans (mais ovulations dès la 1°année)

Chez le garçon

- **Augmentation du volume des testicules** (1er signe) = longueur > **25 mm** ou volume > **4 mL** (soit G2) : vers l'âge de 12 ans en moyenne, de 9 ans à 14 ans
- Puis développement de la **pilosité pubienne** (1 an après G2), puis de la **pilosité axillaire**
- **Modification des OGE** (augmentation de la taille de la verge ≥ 6 cm)
- **Modification de la voix** (14-15 ans)
- **Gynécomastie transitoire** modérée fréquente

Stade de Tanner

= Acquisition des caractères sexuels secondaires : **pilosité** (P), **développement mammaire** chez la fille (S), **développement des OGE** chez le garçon (G)
- **Stades 1 (prépubère)** à **5 (stade adulte)**

Développement mammaire	Développement des OGE	Pilosité pubienne
S1 : Absence de développement mammaire	**G1** : Testicule et verge de taille infantile (< 4 mL)	**P1** : Absence de pilosité
S2 : Petit bourgeon mammaire, élargissement de l'aréole	**G2** : ↗ Volume testiculaire de **4 à 6 mL** (l 25-30 mm)	**P2** : Quelques poils longs sur le pubis
S3 : Glande mammaire dépassant la surface de l'aréole	**G3** : ↗ Volume testiculaire de **6 à 12 mL** (l 31-40 mm), accroissement de la verge	**P3** : Pilosité au-dessus de la symphyse
S4 : Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande, sillon sous-mammaire	**G4** : ↗ Volume testiculaire de **12 à 16 mL** (l 41-45 mm), accroissement de la verge	**P4** : Pilosité pubienne fournie (< cuisses)
S5 : Aspect adulte, disparition de la saillie de l'aréole	**G5** : Aspect adulte (> 16 mL)	**P5** : Aspect adulte (triangulaire chez la femme, losangique chez l'homme)

Croissance staturale

= Accélération de la vitesse de croissance staturale : - Début avec les 1ers signes pubertaires chez la fille (S2)
- **Début décalé chez le garçon** (G3 soit 14 ans)
- **Fille** : **5 ➞ 8 cm/an**, croissance pubertaire totale de **20 à 25 cm**, taille finale de **165 cm** en moyenne
- **Garçon** : **5 ➞ 10 cm/an**, croissance pubertaire totale de **25 à 30 cm,** taille finale de **177 cm** en moyenne

Maturation osseuse

= Evalué par l'âge osseux : **Rx de la main et du poignet gauche de face**, comparé à l'atlas radiologique de référence (**méthode de Greulich et Pyle**) : déviation standard = ± 2 ans
- Indication : puberté pathologique, retard ou accélération de croissance
- Apparition du **sésamoïde du pouce** : au **démarrage pubertaire** = **11 ans** chez la fille, **13 ans** chez le garçon
- **Cartilages de conjugaison soudés** (masse osseuse acquise à 20 ans) : **15 ans** (fille), **17 ans** (garçon)

PUBERTÉ PRÉCOCE

= Signes de puberté < **8 ans** chez la fille et < **9 ans** chez le garçon : - ↗ **vitesse de croissance > 9 cm/an,** avance de l'âge osseux
- ↗ **volume mammaire** et/ou **ménarche** chez les filles
- ↗ **volume testiculaire** (parfois unilatérale) chez le garçon

- Principalement **d'origine centrale**, plus fréquent chez la **fille** (0,2% des filles soit **1000** pubertés précoces centrales/an) que le garçon (0,05% des garçons soit **100**/an)
- Cause idiopathique dans **90% des cas chez la fille** et pathologique dans **2/3 des cas chez le garçon**

➞ De 8 à 9 ans chez la fille et 9 à 11 ans chez le garçon : **puberté avancée** (extrême de la normale, ± impact sur la taille adulte)

Démarche diagnostique

C

- Antécédents familiaux : âge de début pubertaire/ménarche des parents et de la fratrie, taille cible génétique
- Antécédents neurologiques, RCIU, adoption, neurofibromatose de type 1, analyse de la courbe de croissance
- Symptômes éventuellement associés (examen complet avec Tanner) : nycturie, polyuro-polydipsie, signes d'HTIC, signes visuels, syndrome dysmorphique, retentissement psychologique du développement pubertaire
- **Signes d'hyperandrogénie** chez la fille : **acné**, **hirsutisme**, **hyperséborrhée, hypertrophie clitoridienne**
- **Tâches cutanées** : « café au lait » (**NF1**), chamois à bord effrangé (**syndrome de McCune-Albright**)
- Recherche d'une **dysplasie fibreuse des os** (**syndrome de McCune-Albright**)

Bio

Dosage des stéroïdes sexuels : **testostérone** chez le garçon (œstradiol peu utile : variations fortes)
Inhibine B : ↗ pendant la puberté chez le garçon
- Diagnostic positif de puberté précoce, corrélé au développement des caractères sexuels 2ndr

Dosage des gonadotrophines : **FSH** et **LH**, à **l'état basal** et **après stimulation** (**test au LH-RH**)
- En faveur d'une **cause centrale** : valeur élevée du pic de LH (supérieur au pic de FSH)
- En faveur d'une **cause périphérique** : valeurs indosables de FSH et LH

Dosage des androgènes en cas de signe d'hyperandrogénie : **sulfate de DHEA, testostérone, delta-4-androstènedione, 17-OH-progestérone**

PC

- Age osseux = **Rx de la main gauche de face** : souvent avancé si puberté précoce
- **Echo pelvienne** chez la fille :
  . Appréciation de **l'imprégnation oestrogénique** : ↗ longueur du corps utérin **> 35 mm**, apparition d'un renflement du corps utérin et d'une ligne de vacuité, présence de follicules ovariens
  . Recherche d'un processus tumoral ovarien,
- Selon orientation :
  . Puberté précoce centrale : **IRM hypothalamo-hypophysaire** systématique
  . Puberté précoce périphérique : **imagerie des gonades**

Cause centrale

= **Réactivation prématurée** (lésionnelle ou non) de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, apparition précoce et **strictement iso-sexuelle** des caractères sexuels 2nd, accélération de la croissance et avance d'âge osseux
- Valeurs élevés de stéroïdes sexuels, avec signes d'imprégnation oestrogénique à l'échographie pelvienne
- Valeurs élevés du **taux de LH à l'état basal** et **pic de LH prédominant** > au pic de FSH après stimulation au LH-RH

Cause

- Processus expansif intracrânien :
  . Tumoral **: gliome du chiasma** (± NF1)**, hamartome,** astrocytome, germinome
  . Non tumoral **: hydrocéphalie, kyste arachnoïdien**
- Origine séquellaire : **méningite, encéphalite, irradiation crânienne, traumatisme crânien**
- Maladie générale : **neurofibromatose 1, sclérose tubéreuse de Bourneville**
- **Idiopathique** : **fréquent** (surtout chez la fille), diagnostic d'élimination ➞ traitement par **agoniste LH-RH**

Cause périphérique

= Production de stéroïdes en excès par les gonades : apparition **précoce et iso-sexuelle** des caractères sexuels 2ndr
- Accélération de la vitesse de croissance, et avance d'âge osseux
- Le volume des testicules chez le garçon peut rester à l'état infantile (développement des gonades sous la dépendance des gonadotrophines, diminuées par le rétrocontrôle)
- **Valeurs élevées de stéroïdes sexuels, signes d'imprégnation oestrogénique** à l'échographie pelvienne
- **Valeurs indosables des gonadotrophines** à l'état basal et après stimulation

Cause

- **Syndrome de McCune-Albright** (fille ++) = mutation GNAS : taches chamois, dysplasie fibreuse osseuse
- **Kyste ovarien** ou **tumeur ovarienne des cellules de la granulosa**
- **Testotoxicose** (mutation activatrice du récepteur LH) ou **tumeur testiculaire sécrétant de l'hCG**

Autres

Hyper-androgénie

Signes isolés d'hyperandrogénie : **pilosité pubienne, hirsutisme, acné, hypertrophie clitoridienne**
- **Tumeur surrénalienne** (corticosurrénalome) : dosage des androgènes, imagerie des surrénales
- **Bloc enzymatique** : dosage 17-OH-progestérone

Développement précoce et isolé d'un seul caractère sexuel secondaire

= Sans accélération de la vitesse de croissance ni avance d'âge osseux (≠ puberté précoce)
- **Prématurée thelarche** = développement mammaire isolé (P1, vitesse de croissance non-accélérée)

➞ Souvent physiologique (souvent périnatal < 2 ans), mais éliminer une **puberté précoce centrale**
- **Prématurée pubarche** (**/adrénarche**) = pilosité pubienne isolée (normalement pilosité toujours secondaire au développement des seins/testicules) : ↗physio des androgènes surrénaliens vers 8ans

➞ Eliminer une **hyperplasie congénitale des surrénales**, une **tumeur surrénalienne ou gonadique**
- **Prématurée ménarche** = métrorragies isolées

➞ Eliminer une **tumeur, un corps étranger ou des sévices sexuels** en cas de métrorragies isolées

RETARD PUBERTAIRE

- Chez le garçon : absence d'augmentation du volume testiculaire **> 14 ans**
- Chez la fille : absence de développement mammaire **> 13 ans**
- Dans les 2 sexes :
  . Absence de puberté complète **4 ans** après les 1ers signes (ménarche chez la fille : retard si absence à 15,5 ans)
  . Petite taille ou défaut d'accélération de la vitesse de croissance

Plus fréquent chez les garçons que chez les filles, souvent **idiopathique chez le garçon / organique chez la fille**

Démarche diagnostique	C		- **ATCD familiaux** : âge de début pubertaire/ménarche des parents et de la fratrie, taille cible génétique, infertilité, trouble de l'odorat - Symptômes associés : **signes d'HTIC, signes visuels, atteinte d'autres axes hypophysaires** (frilosité, asthénie, SPUPD), **anosmie/hyposmie** (**syndrome de Kallman**) … Analyse **courbes de croissance/IMC** - **Retentissement psychologique** du retard pubertaire, contexte **digestif** (anorexie, douleurs abdo) - Recherche d'un **syndrome dysmorphique** : phénotype turnérien, **tâches cutanées** - Examen complet dont neurologique, état nutritionnel, OGE (**cryptorchidie, micropénis**)
	Bio	**Dosage des stéroïdes sexuels**	- **Testostérone** diminuée chez le garçon : diagnostic positif → **Œstradiol** peu utile chez la fille
		Dosage des gonadotrophines	- **Hypogonadisme hypogonadotrope** = cause centrale ou retard pubertaire simple : **FSH** et **LH** basse - **Hypogonadisme hypergonadotrope** = cause périphérique : **FSH** et **LH** élevé *NB : pas de test de stimulation LHRH pour différencier puberté centrale/périph*
		Dosages hormonaux spécifiques	= Si hypogonadisme hypogonadotrope : **inhibine B** et **test de stimulation LH-RH** - **Cause centrale**+ si valeur basse d'inhibine B / faible réponse au test au LH-RH - **Retard simple** + si valeur + élevée d'inhibine B / meilleure réponse à la LH-RH
		Autres hormones antéhypophysaires	= **TSH, T4L, IGF1, cortisol, prolactine (**insuffisance antéhypophysaire multiple) - Si situation évocatrice : cassure staturale, autres signes d'atteinte hormonale
		Autres	- IgA anti-transglutaminase, IgA totales - Ionogramme, urée, créatinine
	PC		- **Age osseux** : impubérisme toujours anormal si âge osseux **>13 ans** chez le garçon / **>11 ans** chez la fille - Si hypogonadisme **central** : **IRM hypothalamo-hypophysaire** & des bulbes olfactifs systématique - En cas d'hypogonadisme **hypergonadotrope = périphérique** : **caryotype standard** systématique
Cause centrale	Cause organique		- **Tumeur hypophysaire : craniopharyngiome, adénome à prolactine ou corticotrope** - **Déficit gonadotrope avec panhypopituitarisme** : avec ou sans syndrome de post-hypophyse ectopique, avec ou sans interruption de la tige pituitaire - **Déficit gonadotrope isolé congénital** : avec anosmie (**syndrome de Kallman**) ou sans - **Déficit gonadotrope syndromique** : **syndrome de Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl, CHARGE** - **Séquelles d'irradiation crânienne** ou de **traumatisme crânien**
	Cause fonctionnelle		- **Malnutrition** : **malabsorption digestive (maladie cœliaque), anorexie mentale** - **Maladie chronique : mucoviscidose, insuffisance rénale, insuffisance cardio-respiratoire** - **Pathologie endocrinienne** : **hypothyroïdie, hypercorticisme, hyperprolactinémie** (**neuroleptique…**) - **Sport intensif** (chez la fille)
Cause périphérique	Anomalie chromo-somique	Chez la fille	- **Syndrome de Turner** (45, X)
		Chez le garçon — **Syndrome de Klinefelter**	= **47, XXY** : **1,6/1000 garçons** - **Puberté traînante** avec **absence de développement pubertaire complet** : **infertilité**, volume testiculaire < 35 mm de longueur - **Morphologie eunuchoïde**, **gynécomastie** fréquente - QI global ± normal avec souvent un déficit dans le domaine verbal
	Anomalie gonadique		- **Dysgénésie gonadique, insuffisance ovarienne auto-immune** - Lésion acquise : **chimiothérapie/irradiation testiculaire, cryptorchidie opérée**
Idiopathique	**Retard pubertaire simple**		= Diagnostic le plus fréquent, notamment chez le garçon : diagnostic d'élimination - Diagnostic présomptif : . Antécédents familiaux de puberté tardive . Infléchissement statural progressif < 1 DS (sans cassure) . Retard d'âge osseux < 13 ans chez le garçon ou < 11 ans chez la fille . Absence d'éléments en faveur d'un déficit gonadotrope central - Démarrage pubertaire spontané après un certain temps ± **traitement hormonal substitutif**